

当归芍药散治疗肠易激综合征分子作用机制的分子对接和网络药理学研究*

何锦轶¹ 黄适^{2△} 周尧红¹ 谢小玲¹ 覃川峰¹ 王凯¹

董星³ 黄鹏¹ 李莹莹¹ 胡伟¹ 肖佳乐¹

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530011; 3. 湖北省武汉市汉阳医院, 湖北 武汉 430050)

中图分类号: R574.4 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2021)06-0982-05

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.010

【摘要】 目的 利用分子对接技术和网络药理学的方法推断当归芍药散治疗肠易激综合征的主要活性成分及其潜在机制。方法 使用TCMSP平台收集当归芍药散中6味中药(当归、白芍、白术、川芎、茯苓、泽泻)的主要化合物,筛选其活性成分和潜在靶标,通过GeneCards、CTD数据库获取肠易激综合征的主要靶点,用DrawVen-Diagram平台,将当归芍药散和肠易激综合征的靶点进行交集,String平台构建蛋白互作(PPI)网络,通过DAVID数据库对交集的靶点进行了GO功能富集分析和KEGG通路富集分析,最后通过AutoDock进行分子对接检验。结果 当归芍药散治疗肠易激综合征的核心活性成分为山柰酚、豆甾醇、杨梅酮、喜树碱等,核心靶点有白细胞介素-6(IL-6)、JUN、过氧化氢酶(CAT)、丝裂原活化蛋白激酶8(MAPK8)、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)等,当归芍药散治疗肠易激综合征的生物学通路主要作用于TNF信号通路、钙离子信号通路、5-羟色胺等通路,最后分子对接验证中所有的对接结果均小于-5 kcal/mol,表明当归芍药散化合物活性成分和靶蛋白的结合稳定且质量较高。结论 运用分子对接技术结合网络药理学,从多成分多靶点以及多通路等方面解析了当归芍药散治疗肠易激综合征的机制,为其有更好的治疗和研究提供科学参考。

【关键词】 肠易激综合征 当归芍药散 网络药理学 分子对接

Study of the Molecular Mechanism of Danggui Shaoyao Powder in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome by Molecular Docking and Network Pharmacology He Jinyi, Huang Shi, Zhou Yaohong, Xie Xiaoling, Qin Chuanfeng, Wang Kai, Dong Xing, Huang Peng, Li Yingying, Hu Wei, Xiao Jiale. Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi, Nanning 530001, China.

【Abstract】 Objective: To infer the main active components and potential mechanism of *Danggui Shaoyao Powder* in the treatment of irritable bowel syndrome by molecular docking technology and network pharmacology.

Methods: TCMSP platform was used to collect the main compounds of six traditional Chinese medicines (*Radix Angelicae Sinensis*, *Radix Paeoniae Alba*, *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*, *Rhizoma Ligustici Chuanxiong*, *Poria* and *Rhizoma Alismatis*) in *Danggui Shaoyao Powder*. The main targets of irritable bowel syndrome were obtained by GeneCards and CTD database. The targets of *Danggui Shaoyao Powder* and irritable bowel syndrome were intersected by DrawVenDiagram platform, and the string platform was constructed Protein interaction (PPI) network; for the intersection of the targets, David database was used for GO function enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis, and finally AutoDock molecular docking test was conducted. **Results:** The core active components of *Danggui Shaoyao Powder* in the treatment of irritable bowel syndrome were kaempferol, stigmasterol, myricetin, camptothecin, etc. the core targets were IL-6, JUN, CAT, MAPK8, PTGS2, etc. The biological pathway of *Danggui Shaoyao Powder* in the treatment of irritable bowel syndrome mainly acted on TNF signaling pathway, calcium signaling pathway, 5-hydroxytryptamine and other pathways. Finally, all docking nodes in molecular docking verification were verified. The results were all less than -5kcal/mol, which indicated that the active components of *Danggui Shaoyao Powder* had stable binding with target protein and had high quality. **Conclu-**

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81560754); 广西中医药大学双一流课题(0S019018H5); 广西中医药大学硕士研究生教育创新计划项目(YCSY20190016)

△ 通信作者(电子邮箱: 453636438@qq.com)

sion: Using molecular docking technology combined with network pharmacology, the mechanism of *Danggui Shaoyao Powder* in the treatment of irritable bowel syndrome can be analyzed from the aspects of multi-component, multi-target and multi-channel, so as to provide scientific reference for better treatment and research.

【Key words】 Irritable bowel syndrome; *Danggui Shaoyao Powder*; Network pharmacology; Molecular docking

受社会经济环境以及生活习惯变化的影响,肠易激综合征(IBS)逐渐成为消化内科多发的疾病^[1]。其临床主要表现为腹胀痛或腹部不适、排便频率变化以及大便特征改变,多伴随着心理精神情志方面异常^[2]。IBS在临床上病程绵长且极易反复,无特异性,辅助检查及结肠镜检查无器质性改变,虽不危及生命,但带给人们巨大的痛苦^[3]。从目前的病理生理学角度看,其发病与胃肠间动力、脑肠轴的调控、内脏致敏感觉、情志心理等异常有关,但是引起这些变化的机制是否有相互影响,至今还没有弄清楚^[4]。目前,治疗IBS主要方法是去除诱因和对症治疗,单纯西药效果欠佳,易复发,故应注重中医个体化综合治疗^[5]。故我们要遵循整体辨证论治思想,发挥中医药在个体化综合治疗上的潜在优势^[6]。

中医学认为,IBS多属于“腹泄”“腹痛”等范围^[6]。其病因病机的关键在于肝郁脾虚而不和,土弱木胜,因肝制脾失健运,肠道运导异常所致,故常治以疏肝理气和脾^[7]。中药复方当归芍药散是经典名方,首载医圣东汉张仲景的《金匮要略》,具有养血调肝、健脾利水的作用,可对肝脾不和而致的腹痛、肢体水肿等临床症状有显著的疗效^[8]。当归芍药散治疗IBS的优势不可低估,以此方加减调治IBS具有多环节、多靶点、高安全性的特点^[9]。

随着医学生物学、计算机科学等多学科的兴起和快速发展,产生出一种需要依靠专业的可视化网络分析软件和新算法的学科即网络药理学^[10]。网络药理这种新的方法适合研究中药以其复方的作用机制,有助于中药的科学研究、新中药的开发和中药的传承与推广^[11]。故本研究选择用分子对接技术结合网络药理学办法,从整体上分析当归芍药散治疗IBS的分子机制,并为后期研究提供一定的新思路。

1 资料与方法

1.1 当归芍药散相关靶点收集与筛选 本次研究借助中药系统药理学分析平台TCMSP^[12],对当归芍药散的6味中药进行检索得到其有效成分,中药分别为“当归”“白芍”“白术”“川芎”“茯苓”“泽泻”。设置以药物口服生物利用度 $OB \geq 30\%$,类药性 $DL \geq 0.18$ 筛选有效化合物有效活性成分。根据在Uniprot蛋白质数据库平台信息,找到各活性成分的对应该蛋白质靶点进行规范。

1.2 肠易激综合征相关靶点筛选 使用“irritable bowel syndrome”作为检索词,分别在GeneCards数据库

(<https://www.genecards.org>)、OMIM数据库(<http://www.omim.org>)、DrugBank数据库(<https://www.drugbank.ca>)等检索构建IBS的疾病数据库,筛选并删除重复靶点。在GeneCards数据库中,Score值越高则代表该靶点就越接近疾病。

1.3 当归芍药散成分-IBS靶点PPI网络构建 运用Venn在线分析工具获得当归芍药散和IBS二者共同交集靶点并绘制韦恩图。进而将交集靶点提交至STRING11.0数据库(<https://string-db.org>)构建蛋白互作(PPI)网络模型^[11],将生物种类设定为“Homo sapiens”,其余设置均为默认设置,得到PPI网络,并通过CytoScape3.7.1软件对PPI网络进行分析制作靶点相互作用网络图。

1.4 当归芍药散成分-IBS靶点功能与通路的富集分析 运用DAVID6.8数据库对当归芍药散作用于IBS的靶蛋白进行GO功能富集分析,包括BP、CC、MF。可视化分析当归芍药散作用于IBS的靶点GO功能富集结果。并用DAVID平台的KEGG富集分析功能,对当归芍药散作用于IBS的靶点中涉及蛋白质的功能进行研究,富集出信号通路,并导入omicshare(<http://www.omicshare.com/>)进行可视化处理。

1.5 分子对接验证 通过TCMSP获得活性成分mol2格式,用RCSB PDB(<http://www.rcsb.org/>)数据库检索相关蛋白晶体结构,保存为pdb格式,应用AutoDock软件进行分子对接。根据得到的binding energy的值评价活性成分和关键靶点之间的对接结果。

2 结果

2.1 当归芍药散活性化合物的筛选 运用TCMSP软件检索当归芍药散中各药的活性化合物共534种,其中当归有125种,白芍有85种,茯苓有34种,川芎有189种,泽泻有46种,白术有55种。根据筛选要求共得到31种活性化合物,其中来源于当归2种,白芍7种,川芎6种,茯苓6种,白术4种,泽泻6种,包括山柰酚、豆甾醇、杨梅酮、喜树碱等。见表1。

2.2 当归芍药散对IBS的作用靶点 在GeneCards(<https://www.GeneCards.org/>)、CTD(<http://ctd.mdibl.org/>)数据库中收集IBS靶点,剔除重复数据后得到3002个。利用Venn分析工具,绘制当归芍药散化学成分与IBS发病相关的靶点韦恩图,共有57个共同靶点。见图1。

2.3 当归芍药散对IBS作用靶点的蛋白互作网络 将当归芍药散化学成分靶点和IBS相关发病机制的57

表1 当归芍药散主要成分

MOLID	标记	主要活性成分	OB(%)	DL	药物
MOL000449	DG1	Stigmaslerol	43.83	0.76	当归
MOL001918	BS1	paeoniflorgenone	87.59	0.37	白芍
MOL001919	BS2	(3S, 5R, 8R, 9R, 10S, 14S)-3, 17-dihydroxy-4, 4, 8, 10, 14-pentamethyl-2, 3, 5, 6, 7, 9-hexahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-15, 16-dione	43.56	0.53	白芍
MOL001924	BS3	paeoniflorin	53.87	0.79	白芍
MOL000211	BS4	Mairin	55.38	0.78	白芍
MOL000422	BS5	kaempferol	41.88	0.24	白芍
MOL000359	A	sitosterol	36.91	0.75	白芍、川芎、泽泻
MOL000358	B	beta sitosterol	36.91	0.75	白芍、当归
MOL001494	CX1	Mandenol	42.00	0.19	川芎
MOL002135	CX2	Myricanone	40.60	0.51	川芎
MOL002140	CX3	Perlyolynine	65.95	0.27	川芎
MOL002157	CX4	wallichilide	42.31	0.71	川芎
MOL000433	CX5	FA	68.96	0.71	川芎
MOL000033	BZ1	(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-dimethyl-17-[(2R, 5S)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3-ol	36.23	0.78	白术
MOL000049	BZ2	3β-acetoxyatracylone	54.07	0.22	白术
MOL000072	BZ3	8β-ethoxy atractylenolideⅢ	35.95	0.21	白术
MOL000022	BZ4	14-acetyl-12-seneciyl-2E, 8Z, 10E-atractylentriol	63.37	0.30	白术
MOL000273	FL1	(2R)-2-[(3S, 5R, 10S, 13R, 14R, 16R, 17R)-3, 16-dihydroxy-4, 4, 10, 13, 14-pentamethyl-2, 3, 5, 6, 12, 15, 16, 17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-17-yl]-6-methylhept-5-enoic acid	30.93	0.81	茯苓
MOL000275	FL2	tramelenolic acid	38.71	0.80	茯苓
MOL000279	FL3	Cerevisterol	37.96	0.77	茯苓
MOL000282	FL4	ergosta-7, 22E-dien-3beta-ol	43.51	0.72	茯苓
MOL000283	FL5	Ergosterol peroxide	40.36	0.81	茯苓
MOL000296	FL6	hederagenin	36.91	0.75	茯苓
MOL000831	ZX1	Alisol B monoacetate	35.58	0.81	泽泻
MOL000849	ZX2	16β-methoxyalisol B monoacetate	32.43	0.77	泽泻
MOL000853	ZX3	alisol B	36.76	0.82	泽泻
MOL000856	ZX4	alisol C monoacetate	33.06	0.83	泽泻
MOL002464	ZX5	1-Monolinolein	37.18	0.30	泽泻
MOL000862	ZX6	[(1S, 3R)-1-[(2R)-3, 3-dimethylloxiran-2, yl]-3-[(5R, 8S, 9S, 10S, 11S, 14R)-11-hydroxy-4, 4, 8, 10, 14-pentamethyl-3-oxo-1, 2, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 15, 16-decahydrocyclopenta[a]phenanthrene-17-yl]acetate	35.58	0.81	泽泻

个靶点导入 Cytoscape 软件, 构建 PPI 网络, 见图 2。该图由 57 个蛋白质节点和 664 条边组成。节点的大小和颜色都代表 Degree 值, 节点对应的 Degree 值越大, 相应的就由小变大和由浅变深。边缘的厚度代表 Combine score 值的大小, 边缘越厚, 其对应的 Combine

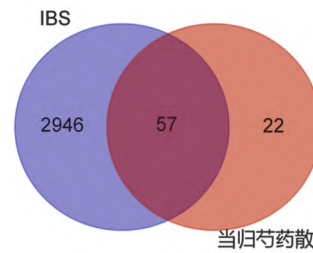


图1 当归芍药散对 IBS 靶点韦恩图

score 值就越大。其中 Degree 值较大者是白细胞介素-6(IL-6)、JUN、过氧化氢酶(CAT)、丝裂原活化蛋白激酶8(MAPK8)、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2), 表明这些蛋白是当归芍药散治疗 IBS 的关键靶点蛋白。

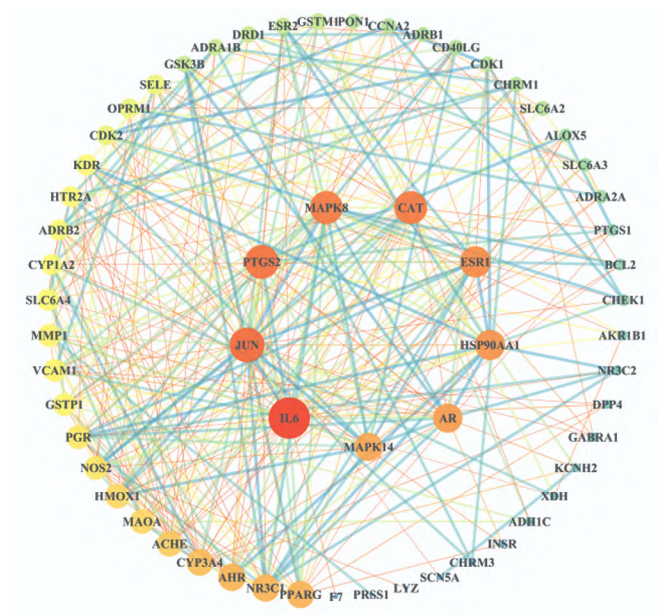


图2 当归芍药散对 IBS 作用靶点的蛋白互作网络

2.4 靶点功能与通路的富集分析 在 DAVID 数据库中进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析, 得出 183 条生物过程(BP)。把 $P < 0.01$ 当作筛选值, 按从小到大 P 值中选出前 10 项, 主要包括药物反应、一氧化氮生物合成过程正调控、对雌二醇的反应、应对寒冷、肽基苏氨酸磷酸化、有毒物质反应、器官再生、缺氧反应等; 有 32 条细胞组分(CC), 包括小窝、质膜、质膜整体、膜筏、细胞外间隙、胞浆核周区、胞浆等; 有 62 条分子功能(MF), 包括酶结合、类固醇结合、蛋白质同源二聚体活性、转录因子结合、药物结合、RNA 聚合酶 II 转录因子活性, 配体激活序列特异性 DNA 结合等。通过 GraphPad8.4.0 软件做出了 BP, CC, MF 的条形图, 见图 3。当归芍药散作用于 IBS 有 61 条通路, 依据 P 值, 由从小到大排序选择前 20 个的通路, 将其导入 omicshare 平台, 制作高级气泡图, 见图 4。当归芍药散治疗 IBS 主要对 TNF 信号通路、钙离子信号通路、5-羟色胺、多巴胺能突触信号通路等产生影响。

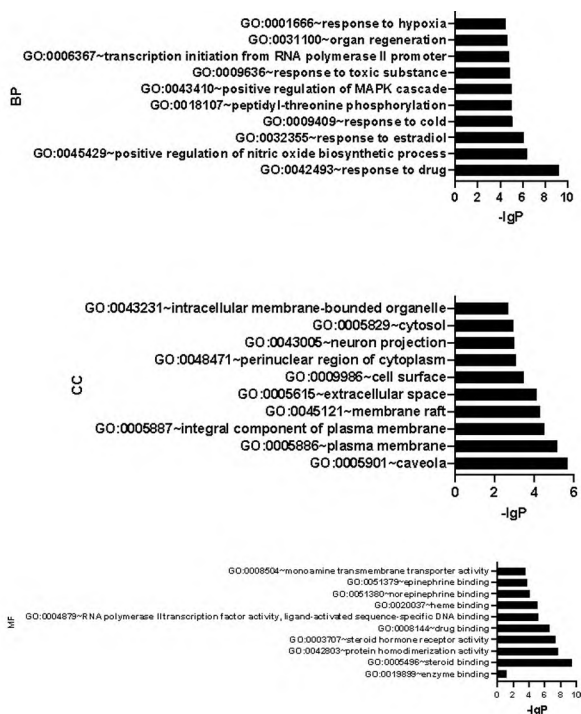


图3 当归芍药散对IBS作用靶点的GO分析

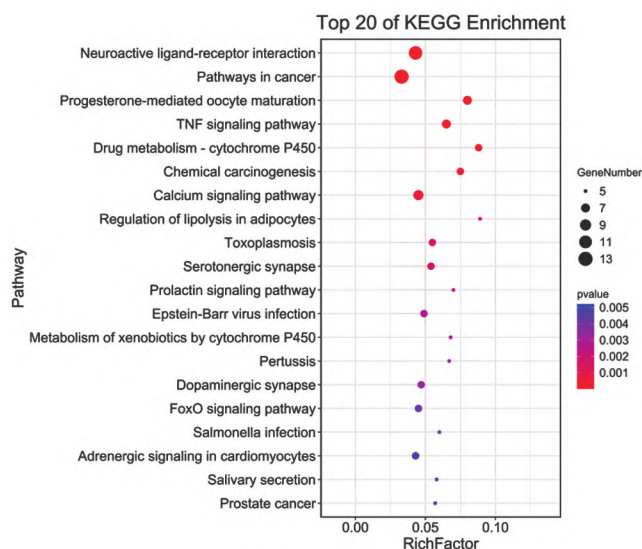


图4 当归芍药散对IBS作用靶点KEGG通路富集分析气泡图

2.5 分子对接验证 选取“当归芍药散化合物-靶点网络”图中排名前5位的化合物kaempferol、Stigmasterol、beta-sitosterol、Myricanone、hederagenin与PPI网络图中Degree值排名靠前的4个关键节点IL-6、JUN、CAT、MAPK8,利用AutoDock软件进行分子对接。所有的对接结果均小于-5kcal/mol,证明当归芍药散化合物活性成分和靶蛋白的结合稳定且质量较高,见表2。利用Pymol软件对活性化合物结果进行可视化处理,结果如图所示A、B、C、D。分别选择与4个关键靶点蛋白具有最低结合能的药效成分绘制对接模式图,结果如图5所示。

表2 当归芍药散化合物活性成分和靶蛋白对接结果

靶点	综合能(kcal/mol)					
	PDB	kaempferol	Stigmasterol	beta-sitosterol	Myricanone	hederagenin
IL-6	4eni	-5.8	-7.64	-6.94	-5.83	-6.92
JUN	1fos	-5.33	-7.69	-7.74	-5.37	-7.30
CAT	1dgl	-6.20	-8.05	-7.93	-7.93	-7.19
MAPK8	4yr8	-5.17	-6.77	-6.12	-6.35	-6.10

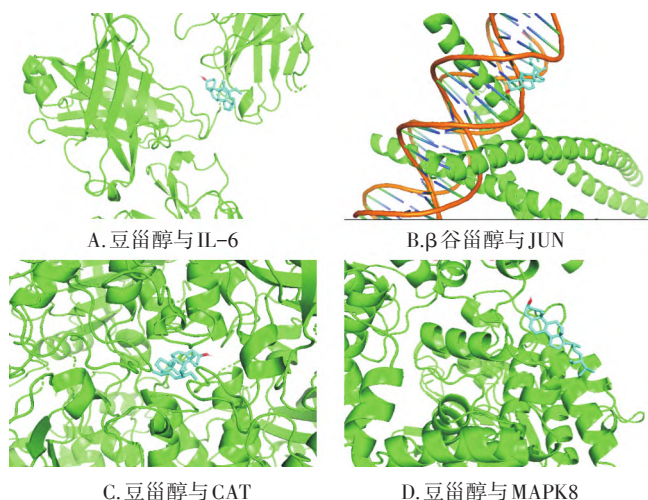


图5 当归芍药散化合物活性成分与靶蛋白对接可视化图

3 讨论

本研究应用分子对接技术结合网络药理学的方法,探讨当归芍药散治疗IBS的作用机制,发现当归芍药散中的主要活性成分有山柰酚、豆甾醇等,药理研究表明,它们具有抗炎、抗氧化和预防肿瘤等多种功能^[12-13]。山柰酚可通过抑制人单核细胞THP-1的MAPK通路的表达来减少炎症介质如PTGS2、IL-6、白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的释放,有效减少炎症反应次数,从而避免肠黏膜出现损伤^[14]。研究表明,豆甾醇能降低大鼠的结肠炎症反应,减少结肠组织中各种白细胞介素炎症因子和环氧合酶-2(COX-2)的释放,从而减轻肠黏膜的炎症刺激,它在许多方面都有抗炎作用^[15]。因此,笔者推测当归芍药散的主要活性成分与抗炎机制密切相关。

本研究推测IL-6、PTGS2等为当归芍药散治疗IBS的核心作用靶点。PTGS2又被称为环氧合酶(COX)的一种亚型,通过炎症介质等刺激体内外多种因子,能参与调控炎症反应^[16]。在促炎因子中IL-6是常见且重要的代表,它促进炎症、体液以及细胞免疫应答,能够刺激淋巴和巨噬细胞,从而导致炎症反应发生,在IBS的发病机制中有重要的地位^[17]。由此可见,这些靶基因是当归芍药散治疗IBS的核心靶点,在一系列细胞炎症反应、免疫反应以及细胞的增殖、凋亡过程中均充当重要角色,发挥其关键作用。

根据KEGG富集分析显示,当归芍药散治疗IBS主要涉及TNF信号通路、钙信号通路等。活化的TNF信号通路可以加强促炎性细胞因子、TNF- α 本身和其他基因的表达,还可以调节免疫系统和中枢神经系统的许多生理和病理功能^[18]。有研究表明,TNF- α 可影响IBS患者的胃肠动力、消化和吸收功能,损伤肠道保护性黏膜,刺激内脏高敏感性^[19]。另一方面,TNF- α 能够加强下丘脑-垂体-肾上腺轴的表达,使促肾上腺皮质激素由下丘脑释放,其过度激活可严重影响神经心理活动,加重IBS临床症状^[20]。钙离子通路能时刻参与胃肠平滑肌的张力、动力和压力,高浓度的钙离子引起平滑肌收缩,低浓度的钙离子引起平滑肌松弛,多种致病危险因素通过改变钙离子浓度来影响胃肠平滑肌,易造成胃肠不协调的收缩运动,导致IBS患者腹痛和腹泻等临床症状发生,故钙离子通路在调节肠道运动中起核心作用^[21]。

本次研究结果表明,当归芍药散中存在山柰酚、豆甾醇等活性成分,参与TNF信号通路以及钙信号通路,并介导PTGS2、JUN和IL-6等有关键作用的核心靶向基因,能进一步显示了它在治疗IBS等多种疾病过程中的重要作用,发挥其在临床中的整体疗效,同时运用多成分靶点的特点,从分子生物学角度证明当归芍药散治疗IBS具有一定的科学性和可靠性,又在基础和临床研究上分析结果能保持一致,具有一定的参考意义。但目前可能存在数据库资料收集不全面、筛选不够精准等不足之处,因此本研究仅初步探讨其治疗机制。想要科学系统地阐述药理机制,需要后期完善更严谨的实验研究及验证结果。

参 考 文 献

- [1] Xu XJ, Zhang YL, Liu L, et al. Increased expression of nerve growth factor correlates with visceral hypersensitivity and impaired gut barrier function in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a preliminary explorative study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(1): 100-114.
- [2] Bennet SMP, Trnblom H. Editoria: increased expression of nerve growth factor correlates with visceral hypersensitivity and impaired gut barrier function in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 45(4): 567-568.
- [3] 何锦轶, 黄适, 谢小玲, 等. miRNA199调控内脏高敏感性参与IBS腹痛研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(86): 51-53.
- [4] Lee Y J, Park K S. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10): 2456-2469.
- [5] 黄适, 王松, 林福旭, 等. 介导疼痛中枢敏化探讨安肠汤对肝郁脾虚型IBS-D大鼠pPKC γ 和ERK1在脊髓背角表达[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(2): 270-273.
- [6] 黄文封, 黄适, 岳珍珍, 等. 安肠汤治疗腹泻型肠易激综合征(肝郁脾虚证)的理论探讨与临床应用[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(1): 56-58.
- [7] 蔡林坤, 黄适, 彭卓崙, 等. 安肠汤治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证的临床疗效及其对肠屏障功能、炎性因子、神经肽Y水平的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(9): 1169-1174.
- [8] 付新, 常惠, 方衡, 等. 当归芍药散异病同治的现代研究进展[J]. *中医药学报*, 2020, 48(7): 77-80.
- [9] 孟彦荣. 当归芍药散合四逆散加减治疗肠易激综合征的效果[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(2): 132-133.
- [10] 汤威威, 赵宏, 孔令洲, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨沙棘治疗阿尔茨海默病的作用机制[J]. *中国药房*, 2020, 31(19): 2325-2332.
- [11] 但文超, 何庆勇, 曲艺, 等. 基于网络药理学的枳术丸调治血脂异常的分子机制研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(11): 2396-2405.
- [12] 张雅雯, 邵东燕, 师俊玲, 等. 山柰酚生物功能研究进展[J]. *生命科学*, 2017, 29(4): 400-405.
- [13] 汪帅, 孙宇, 李春梅, 等. 豆甾醇的研究进展概述[J]. *中国药业*, 2019, 28(23): 96-98.
- [14] Huang C, Jan RL, Kuo CH, et al. Natural flavone kaempferol suppresses chemokines expression in human monocyte THP-1 cells through MAPK pathways [J]. *J Food Sci*, 2010, 75: H254-259.
- [15] 冯思敏, 宁可, 邵平, 等. β -谷甾醇和豆甾醇对小鼠急性结肠炎的治疗作用研究[J]. *中国粮油学报*, 2018, 33(12): 80-86, 94.
- [16] 刘春琳, 李永强, 胡晓桦, 等. 前列腺素内过氧化物合成酶2基因单核苷酸多态性与原发性肝癌预后关系的研究[J]. *广西医学*, 2014, 36(10): 1366-1370.
- [17] 岳珍珍, 黄适, 玉颖, 等. 葛根芩连汤合四逆散对湿热型腹泻型肠易激综合征患者临床疗效及血清IL-6的影响[J]. *云南中医学院学报*, 2018, 41(5): 21-26.
- [18] He X, Cui LH, Wang XH, et al. Modulation of inflammation by toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(69): 113957113-113957965.
- [19] Darkoh C, Comer L, Zewdie G, et al. Chemotactic chemokines are important in the pathogenesis of irritable bowel syndrome [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93144.
- [20] 陈国铭, 汤顺莉, 邝梓君, 等. 基于系统药理学的茵陈作用机制研究[J]. *中国药房*, 2018, 29(10): 1312-1319.
- [21] Yuksel E, Naziroglu M, Ş ahin M, et al. Involvement of TRPM2 and TRPV1 channels on hyperalgesia, apoptosis and oxidative stress in rat fibromyalgia model: Protective role of selenium [J]. *Sci Rep*, 2017(7): 17543.

(收稿日期 2021-01-12)